

T S1/3,DS,BA/ALL

1/3,DS,BA/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010568526

WPI Acc No: 1996-065479/199607

XRAM Acc No: C96-021235

Low-substitution deg. hydroxypropyl cellulose and its compsn. and tablets
- has specified angle of repose and specified volume increasing rate

Patent Assignee: SHINETSU CHEM IND CO LTD (SHIE)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 7324101	A	19951212	JP 94117854	A	19940531	199607 B
JP 2994956	B2	19991227	JP 94117854	A	19940531	200006

Priority Applications (No Type Date): JP 94117854 A 19940531

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 7324101	A		6	C08B-011/08	
JP 2994956	B2		6	C08B-011/08	Previous Publ. patent JP 7324101

Abstract (Basic): JP 7324101 A

Hydroxypropyl cellulose of binding tablets has an angle of repose below 45 deg.. A dist of a 15mm dia. moulded from a blend comprising 80 pts. wt. of active alumina and 20 pts. wt. of the cellulose under a moulding pressure of 1 ton has a vol.-increasing rate of at least 100% when swelled with water. Also claimed are low-substitution deg. hydroxypropyl cellulose compsns. contg. the cellulose is used e.g. to formulate tablets of drugs. The cellulose is typically prepd. by substituting cellulose with propylene oxide in the presence of an alkali hydroxide as a catalyst, adding fresh alkali opt. mixing with water to dissolve the whole or part of the prod. so as to reduce fibre, neutralising the soln. with acetic or hydrochloric acid and purifying, drying and crushing the resultant prod..

USE/ADVANTAGE - The cellulose is used e.g. to formulate tablets of drugs. The cellulose imparts good disintegrability and fluidity to tablets and permits tableting of high-density granules.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-324101

(43) 公開日 平成7年(1995)12月12日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I
C08B 11/08	7433-4C	
A61K 9/20	E	
47/38	B	

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全6頁)

(21) 出願番号 特願平6-117854

(22) 出願日 平成6年(1994)5月31日

(71) 出願人 000002060

信越化学工業株式会社

東京都千代田区大手町二丁目6番1号

(72) 発明者 成田 光男

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の

1 信越化学工業株式会社合成技術研究所
内

(72) 発明者 小久保 宏恭

新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の

1 信越化学工業株式会社合成技術研究所
内

(74) 代理人 弁理士 小宮 良雄

(54) 【発明の名称】 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、その組成物およびその錠剤

(57) 【要約】

【目的】 少ない添加量でも錠剤に優れた崩壊性および流動性を付与し、密度が高い造粒品を製錠させることができる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが配合されている組成物およびその低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで結合されている錠剤を提供する。

【構成】 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、安息角が45°未満であり、活性アルミナ80重量部に対して20重量部が配合され成形圧1トンで直径15mmの円板に成形されたときの膨潤率が100%以上を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 安息角が45°未満であり、活性アルミナ80重量部に対して20重量部が配合され、成形圧1トンで直径15mmの円板に成形されたものが水を吸収して膨潤する際の体積増加率が100%以上であることを特徴とする錠剤結合用の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース。

【請求項2】 安息角が45°未満であり、活性アルミナ80重量部に対して20重量部が配合され、成形圧1トンで直径15mmの円板に成形されたものが水を吸収して膨潤する際の体積増加率が100%以上である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを成分に含むことを特徴とする低置換度ヒドロキシプロピルセルロース組成物。

【請求項3】 安息角が45°未満であり、活性アルミナ80重量部に対して20重量部が配合され、成形圧1トンで直径15mmの円板に成形されたものが水を吸収して膨潤する際の体積増加率が100%以上である低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで結合されていることを特徴とする錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬品等の錠剤に結合剤として添加されている低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが配合されている組成物およびその低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで結合されている錠剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 医薬品等の錠剤は、錠剤中に含まれている結合剤の膨潤によって崩壊する。錠剤の結合剤には、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそのカルシウム塩、デンプンおよびその誘導体が挙げられる。この中で低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは薬物との相互作用が少ない非イオン性の結合剤である。低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが結合剤として使用されていることは、特公昭46-42792号公報、特公昭57-53100号公報に記載されている。

【0003】 近年、錠剤は服用しやすいように小型化され、結合剤等の添加が抑えられる傾向にある。このため結合剤には、少ない添加量で錠剤の崩壊性を高めるものが望まれている。また、主薬成分が錠剤中に均一に分散されかつ、錠剤の重量偏差が小さくなるには、結合剤は流動性が優れていることが必要である。

【0004】 錠剤を製造するには、主薬成分と各種添加剤とを配合して錠剤用組成物を調製し、この組成物から錠剤を製錠する。製錠方法には、組成物を直接打錠する方法および組成物を造粒してから打錠する方法がある。製錠に先立って組成物を造粒する場合、操作が容易なことから微粉を混ぜた組成物を流動させて造粒品を造る流

動層造粒が行なわれる。流動層造粒の際、多量の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが添加されている組成物を造粒すると、密度が低く嵩高い造粒品が得られることがある。嵩高い造粒品を打錠すると、打錠速度を大きくしたとき、錠剤の重量が制限される。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は前記の課題を解決するためなされたもので、少ない添加量でも錠剤に優れた崩壊性および結合性を付与し、また添加量が多い場合でも密度が高い造粒品を製造させることができる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが配合されている組成物およびその低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで結合されている錠剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 前記の目的を達成するためになされた本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは安息角が45°未満を示し、活性アルミナ80重量部に対して20重量部が配合され成形圧1トンで直径15mmの円板に成形されたものが水を吸収して膨潤率する際の体積増加率が100%以上を示す。

【0007】 安息角の測定方法は以下の通りである。ヒドロキシプロピルセルロースの粉体を直径80mmの円板状の台の上に75mmの高さより流下させる。堆積している粉体と台との接触角を測定する。流動性がよい粉体は、大きく広がるので安息角が小さくなる。流動性が悪い粉体は堆積してしまうので安息角が大きくなる。安息角が45°未満の場合、重量偏差が小さく硬度が高い錠剤が得られる。45°以上では直接打錠法で製錠する場合、配合成分の流動性が悪く、製錠される錠剤の重量変動が大きくなる。流動層造粒の場合には、造粒末のかさ密度が低くなる。

【0008】 膨潤率は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが水を吸収し、膨潤したときの体積の増加率である。活性アルミナ80重量部に対して20重量部が配合され成形圧1トンで直径15mmの円板に成形されたときの膨潤率が100%以上となる低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、わずかの添加で錠剤に優れた崩壊性を付与する。膨潤率が100%以下の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、多量の添加でないと錠剤を崩壊させることができない。市販の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、膨潤率が100%以下なので、多量の添加を必要とする。

【0009】 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの製造方法は以下の通りである。水酸化アルカリを触媒とし、セルロースにプロピレンオキシサイドを置換反応させる。次に、触媒として用いたアルカリの存在下あるいは必要に応じてアルカリを追加し、水を加えて混合し、生成物の全部あるいは一部を溶解して繊維質を減少させる。この溶液を酢酸、塩酸等の酸で中和した後、精製、乾燥、粉碎の工程を経てヒドロキシプロピルセルロース

10

20

30

40

50

が得られる。繊維質の減少によってヒドロキシプロピルセルロースの粒子が球状になり、膨潤率が100%以上、かつ安息角が45°未満のヒドロキシプロピルセルロースが生成される。

【0010】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースのヒドロキシプロポキシル基含有量は5~16重量%、特に7~13重量%の範囲が望ましい。含有量が5重量%以下の場合、ヒドロキシプロピルセルロースの膨潤率が低くなり、錠剤の崩壊性が不十分となる。含有量が16重量%以上の場合には、ヒドロキシプロピルセルロースが最後には水溶性となってしまう。平均粒子径は5~150 μ mが好ましく、特に40~100 μ mの範囲が望ましい。5 μ m以下では、ヒドロキシプロピルセルロースの流動性が悪くなり、流動層造粒が行ないにくくなる。150 μ m以上では、ヒドロキシプロピルセルロースと薬物との混合が不均一となり結合性が低下する。このため造粒末のかさ密度が低くなり、錠剤の硬度が低くなる。

【0011】低置換度ヒドロキシプロピルセルロース組成物は前記の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを成分に含んでおり、他の成分として、例えば賦形剤、結合剤、潤沢剤、着色剤等を含んでいる。

【0012】錠剤は、前記の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースで結合されており、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース組成物を直接打錠するか、流動層造粒を経て打錠して得られる。直接打錠の場合、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを2%以上配合し、流動層造粒の場合、5%以上配合する。

【0013】

【作用】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、市販のヒドロキシプロピルセルロースと比較して繊維状の粒子が少なく粒子形状が球状に近い。ヒドロキシプロピルセルロースが水を吸収し膨潤するときには、粒子内部に圧力が発生する。繊維状の粒子では膨潤するときの圧力が錠剤の空隙に吸収されてしまうが、球状の粒子では圧力が全体に伝播される。このため錠剤中のヒドロキシプロピルセルロースの膨潤が大きくなり、錠剤の崩壊性が高くなる。

【0014】安息角は、流動層造粒を経て得られる造粒末のかさ密度に大きな影響を与える。安息角が45°未満の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは流動性が優れており、流動層造粒で得られる造粒末のかさ密度が高くなる。かさ密度の高い造粒末を打錠することで、打錠速度が大きい場合でも錠剤の重量を維持できる。

【0015】

【発明の効果】本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは直接打錠用組成物にわずかに配合されるだけで、錠剤に優れた崩壊性を付与する。錠剤に含まれていたヒドロキシプロピルセルロースの割合が減少するため、錠剤は小型化され、服用しやすくなる。また、流動

層造粒用組成物中に多量に添加する場合でも、かさ密度が高い造粒品を製造できる。

【0016】

【実施例】以下、本発明の実施例を詳細に説明する。

【0017】実施例1

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの合成

ウッドパルプを、49重量%の苛性ソーダ(NaOH)に浸漬後、圧搾してNaOH24.6重量%、セルロース48.2重量%、水27.2重量%の組成のアルカリセルロースを得た。このアルカリセルロース100gを反応器に仕込み、窒素置換を行なった。窒素置換後、プロピレンオキサイド10.7gを反応器へ仕込み、攪拌しながら40℃で1時間、および70℃で1時間反応させてヒドロキシプロピルセルロースを得た。ニーダーに温水265gを入れ、温水にヒドロキシプロピルセルロースを分散させ、温度45℃で30分間混練した。その後、33重量%酢酸水溶液112gを添加してヒドロキシプロピルセルロースを析出させた。析出したヒドロキシプロピルセルロースを約80℃の熱水で洗浄した後、脱水、乾燥し高速回転衝撃粉碎機で粉碎した。目開き75 μ mのふるいでこの粉末から粗大粉末を除去し、ヒドロキシプロポキシル基含有率が11.0%の微粉末を得た。この微粉末を試料No. 1とした。

【0018】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの物性

試料No. 1の安息角をパウダーテスターRT-D型(細川粉体工学研究所製)による円錐堆積法で測定した。測定は以下の通りである。粉体をパウダーテスターの台上に流下し、堆積した粉体と台との隣線に分度器を合わせ、粉体と台との接触角を測定し、その結果を表1に示した。次いで、試料No. 1の平均粒子形、かさ密度を測定し、その結果を表1に示した。

【0019】10gの試料No. 1と、40gの活性アルミナ(200メッシュ)とをV型混練器で混合した後、その混合物500mgを成形圧1トンで直径15mmの錠剤に圧縮成形した。錠剤に水を吸収させ体積の増加率を測定し、膨潤率を算出した。図1にその測定結果を示す。

【0020】直接打錠による製錠

アスピリン造粒末(アスピリン/コーンスターチ=95/5)を基剤として、試料No. 1が10重量部、アスピリン造粒末が90重量部、ステアリン酸マグネシウムが0.5重量部という配合比で直接打錠用組成物を調製した。

【0021】RT-S15K-T35(菊水製作所製)により回転数30rpm、打錠圧0.6トンでこの直接打錠用組成物を打錠し、直径が9mm、重量が300mgの錠剤を得た。この錠剤の重量偏差、硬度、崩壊時間を測定し、その結果を表1に示す。

【0022】流動層造粒

100gの試料No. 1に、アセトアミノフェン（微粉）160g、乳糖98g、コーンスターチ42gを配合して流動層造粒用組成物を調製した。AEROMATIC STREA-1型（富士産業製）により吸気温度が70℃、HPC-LEP（信越化学工業製）の5重量%水溶液をスプレー速度20g/分で流動層造粒用組成物に噴射し、流動層造粒を行なった。得られた造粒末を目開き1400μmのふるいで不純物を除去した後、平均粒子径、かさ密度を測定し、その結果を表1に示した。

【0023】次いで、造粒末100重量部、ステアリン酸マグネシウム0.5重量部という配合比で打錠末を調製した。RT-S15K-T35（菊水製作所製）により回転数30rpm、打錠圧1トンで造粒末を打錠し、直径が8mm、重量が200mgの錠剤を得た。打錠後の錠剤の硬度、崩壊時間を測定し、その結果を表1に示した。

【0024】回転数30rpm、打錠圧1トンで重量が200mgの錠剤を打錠した後、回転数のみを45rpm、50rpmと変化させ、各回転数で打錠した錠剤の重量を測定し、その結果を表2に示した。

【0025】実施例2

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの合成および物性

実施例1と同様に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを合成した。目開きを180μmにして、この粉末から不純物を除去し、ヒドロキシプロポキシル基含有率が11.0%の微粉末を得た。この微粉末を試料No. 2とした。実施例1と同様に試料No. 2の平均粒子形、かさ密度および安息角を測定し、その結果を表1に示した。

【0026】実施例1と同様に試料No. 2を錠剤に圧縮成形したときの膨潤率を測定し、その結果を図1に示した。

【0027】直接打錠による製錠

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが試料No. 2であることを除いて、実施例1と同様に直接打錠用組成物を調製して直接打錠を行なった。錠剤の重量偏差、硬度、崩壊時間を測定し、その結果を表1に示す。

【0028】流動層造粒

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが試料No. 2であることを除いて、実施例1と同様に、流動層造粒および造粒末の打錠を行なった。重量200gの造粒末の平均粒子径、かさ密度、および錠剤の硬度、崩壊時間を測定し、その結果を表1に示す。

【0029】回転数30rpm、打錠圧1トンで重量が200mgの錠剤を打錠した後、回転数のみを45rpm、50rpmと変化させ、各回転数で打錠した錠剤の重量を測定し、その結果を表2に示した。

【0030】比較例1

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの物性

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを市販品であるLH-11（信越化学工業製）とした。実施例1と同様にLH-11の平均粒子径、かさ密度および安息角を測定し、その結果を表1に示した。

【0031】実施例1と同様にLH-11を圧縮成形し、膨潤率を測定した。その結果を図1に示す。LH-11の膨潤率は100%以下であった。

【0032】直接打錠による製錠

10 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがLH-11であることを除いて、実施例1と同様に、直接打錠用組成物を調製し直接打錠を行なった。錠剤の重量偏差、硬度、崩壊時間を表1に示した。

【0033】流動層造粒

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがLH-11であることを除いて、実施例1と同様に、流動層造粒および造粒末の打錠を行なった。重量200gの造粒末の平均粒子径、かさ密度、および錠剤の硬度、崩壊時間を測定し、その結果を表1に示す。

20 【0034】回転数30rpm、打錠圧1トンで重量が200mgの錠剤を打錠した後、回転数のみを45rpm、50rpmと変化させ、各回転数で打錠した錠剤の重量を測定し、その結果を表2に示した。

【0035】比較例2

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの物性

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを市販品であるLH-21（信越化学工業製）とした。実施例1と同様にLH-21の平均粒子径、かさ密度および安息角を測定し、その結果を表1に示した。

30 【0036】実施例1と同様に、LH-21を圧縮成形し膨潤率を測定した。その結果を図1に示す。

【0037】直接打錠による製錠

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがLH-21であることを除いて、実施例1と同様に、直接打錠用組成物を調製し直接打錠を行なった。錠剤の重量偏差、硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0038】流動層造粒

40 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースがLH-21であることを除いて、実施例1と同様に、流動層造粒および造粒末の打錠を行なった。重量200gの造粒末の平均粒子径、かさ密度および錠剤の硬度、崩壊時間を表1に示す。

【0039】回転数30rpm、打錠圧1トンで重量が200mgの錠剤を打錠した後、回転数のみを45rpm、50rpmと変化させ、各回転数で打錠した錠剤の重量を測定し、その結果を表2に示した。

【0040】比較例3

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの物性

50 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを市販品であるLH-31（信越化学工業製）とした。低置換度ヒドロ

キシプロピルセルロースに市販品である LH-31 (信越化学工業製) を使用した。実施例 1 と同様に LH-31 の平均粒子径、かさ密度および安息角を測定し、その結果を表 1 に示した。

【0041】実施例 1 と同様に、LH-31 を圧縮成形し膨潤率を測定した。その結果を図 1 に示す。

【0042】直接打錠による製錠

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが LH-31 であることを除いて、実施例 1 と同様に、直接打錠用組成物を調製して直接打錠を行なった。錠剤の重量偏差、硬 10 度、崩壊時間を測定しその結果を表 1 に示す。

【0043】流動層造粒

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが LH-31 であることを除いて、実施例 1 と同様に、流動層造粒およ

び造粒末の打錠を行なった。重量 200 g の造粒末の平均粒子径、かさ密度および錠剤の硬度、崩壊時間を表 1 に示す。

【0044】実施例 1 と同様に、直接打錠および流動層造粒を行なった。直接打錠により製錠された錠剤の物性と、流動層造粒による造粒末の平均粒子径、かさ密度および錠剤の硬度、崩壊時間とを測定しその結果を表 1 に示す。

【0045】回転数 30 rpm、打錠圧 1 トンで重量が 200 mg の錠剤を打錠した後、回転数のみを 45 rpm、50 rpm と変化させ、各回転数で打錠した錠剤の重量を測定し、その結果を表 2 に示した。

【0046】

【表 1】

表 1

		実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3
低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの物性	平均粒子径 (μm)	41	70	49	43	17
	かさ密度 (g/cc)	0.45	0.37	0.33	0.40	0.29
	安息角 ($^{\circ}$)	43	41	49	47	50
直接打錠剤の物性	重量偏差 (%)	0.2	0.3	0.8	1.0	0.7
	硬度 (Kg)	9.2	9.0	8.0	7.2	9.5
	崩壊時間 (分)	1.3	1.2	2.1	2.3	3.6
流動層造粒	造粒末物性					
	平均粒子径 (μm)	150	160	150	150	160
	かさ密度 (g/cc)	0.39	0.39	0.31	0.32	0.32
	錠剤物性					
	硬度 (Kg)	8.9	9.1	7.2	7.0	8.9
	崩壊時間 (分)	0.9	0.8	1.3	1.4	2.9

【0047】

【表 2】

表 2

回転数 (rpm)	錠 剤 の 重 量 (g)				
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
30	200.1	200.0	199.9	200.0	200.0
45	198.6	198.8	162.1	165.5	160.0
50	195.4	196.2	148.3	151.4	149.0

【0048】直接打錠法で打錠された実施例1、2の錠剤は、比較例1～3の錠剤と比べて重量偏差が小さく、硬度が高い。また崩壊性にも優れている。これは図1に見られるように、実施例1、2の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである試料No. 1およびNo. 2の膨潤率が100%以上だからである。

【0049】流動層造粒による実施例1、2の造粒末は、比較例1～3の造粒末と比べてかさ密度が高い。また流動層造粒による実施例1、2の錠剤は、比較例1～

3の錠剤と比べて硬度が高く崩壊性にも優れている。これは実施例1、2の試料No. 1およびNo. 2の安息角が45°未満のためである。回転数を大きくすると実施例1、2の重量は安定しているが、比較例1～3の重量は低下してしまう。これは実施例1、2はかさ密度が高いため充填量が一定に保たれるためである。

【図面の簡単な説明】

【図1】低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの膨潤率の経時変化を示す図である。

【図1】

図 1

